Aus der Frauenklinik des Akademischen Lehrkrankenhauses,
St. Josefs-Hospital, Wiesbaden
Chefarzt: Prof. Dr. med. K.-H.MOSLER

ZUR CHEMOTHERAPIE DES FORTGESCHRITTENEN OVARIALKARZINOMS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Karol Gillaschke
aus Słupsk/Polen

Würzburg, den 26. Juni 1979

1980

Aus der Frauenklinik des Akademischen Lehrkrankenhauses,
St. Josefs-Hospital, Wiesbaden
Chefarzt: Prof. Dr. med. K.-H.MOSLER

ZUR CHEMOTHERAPIE DES FORTGESCHRITTENEN OVARIALKARZINOMS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Karol Gillaschke
aus Słupsk/Polen

Würzburg, den 26. Juni 1979

Referent:	Professor Dr. med. K.-H.Mosler
Korreferent:	Professor Dr. med. K.-H.Wulf
Dekan:	Professor Dr. med. O.Schrappe

Tag der mündlichen Prüfung: 25.2.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

EINLEITUNG
Das Ovarialkarzinom.
Therapie.
Fragestellung.

METHODIK UND PROBLEMATIK
In vitro-Untersuchung der Zytostatika Cyklophosphamid und 5-Fluor-1-(tetra-hydro-2 furyl) -uracil.
Beschreibung der verwendeten Zytostatika.
Methode und Probleme der lokalen Hyperthermie.
Patientenauswahl zur Zytostatikabehandlung.

ERGEBNISSE
Dosiswirkungskurven der Zytostatika in vitro.
Lokale Überwärmung des Tumors während der Zytostatikabehandlung.
Klinische Untersuchungsergebnisse.

DISKUSSION

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATURVERZEICHNIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543521_0086

EINLEITUNG

Unter dem Begriff Ovarialkarzinom werden Tumoren mit den verschiedensten biologischen Eigenschaften und entsprechend unterschiedlicher Prognose zusammengefaßt. Das am häufigsten vorkommende Adenokarzinom ist ein schnell wachsender und früh metastasierender Tumor, der im fortgeschrittenen Stadium sich zunächst in der Bauchhöhle ausbreitet. Er besitzt ein sehr großes oberflächenaktives Wachstums, bildet Aszites und zeichnet sich durch eine intensive Zellteilung aus (26, 27, 30, 33). Das Stadium III und IV hat einen schlechten Therapieeffekt zu verzeichnen (Stadieneinteilung siehe Seite 8).

Die Reaktion des Ovarialkarzinoms, insbesondere des Adenokarzinoms auf Zytostatika ist gut und unbestritten. Jedes zweite Ovarialkarzinom spricht gut auf unterschiedliche Zytostatika an. Das Problem der Zytostatikabehandlung besteht darin, das Zellwachstum des Tumors möglichst selektiv zu stören, denn es gibt keine Zytostatika, die nur maligne Zellen und nicht andere Zellen des Organismus beeinflussen. Gewebe mit hoher Proliferations-

rate sind zytostatikaempfindlicher als langsam wachsendes. Da die Zytostatika auf dem Blutwege an den Tumor herangebracht werden, ist die Wirkung bei soliden Tumoren nicht nur von der Masse der Wachstumsfraktion und der Menge sich vorübergehend in der Ruhephase befindlichen Zellen, sondern auch von der Durchblutung des Tumors abhängig. Neueren Untersuchungsergebnissen zur Folge spielt die Immunabwehr des Körpers eine große Rolle in der Bekämpfung des Krebses. Die Zytostatikatherapie muß also so gestaltet werden, daß eine Systemschädigung der Funktion von Knochenmark, Magen, Darm, Leber, Niere, Herz und Lunge möglichst gering gehalten wird.

Das Ovarialkarzinom entzieht sich bis heute weitgehend der Frühdiagnose. Bis 80% der Frauen, die an einem Ovarialkarzinom erkrankt sind, kommen erst in einem fortgeschrittenen Stadium zum Arzt und bieten schlechte Voraussetzungen für die Therapie. Es besteht Aszitesbildung, Netzmetastasen und Peritonealkarzinose (8, 32).

Die Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms besteht im wesentlichen aus:

1. der O p e r a t i o n
2. der B e s t r a h l u n g
3. der C h e m o t h e r a p i e.

Abweichende Meinungen bestehen über Reihenfolge, Dosierung und Erkrankungsstadium, in denen die einzelnen Therapiemethoden zur Anwendung kommen.

Es ist allgemeine Auffassung und Lehrbuchmeinung, daß die Grundlage der Ovarialkarzinomtherapie die Operation sei. Alle anderen Behandlungsarten haben nur einen ergänzenden Charakter.

Wir schließen uns der Auffassung an, daß die Chemotherapie in Verbindung mit der Totaloperation die Grundlage der Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sei. Der Einsatz hoher Zytostatikakonzentrationen ist durch die toxischen Nebenwirkungen begrenzt. Toxische Nebenwirkungen versucht man auf verschiedene Weise zu umgehen:
Man ersetzt eine hochdosierte Monotherapie durch eine niedriger dosierte Polychemotherapie. Dabei werden Zytostatika mit unterschiedlichem Angriffs-

punkt zum Einsatz gebracht (45). Die in den letzten Jahren dominierende Langzeittherapie wird nunmehr von der sog. Stoßtherapie abgelöst. Es werden Zytostatika-Spitzenkonzentrationen gegeben, in denen das Tumorwachstum gehemmt wird. Dabei sollen auch Tumorzerfallsprodukte abgebaut und ausgeschieden werden (39).

Das Ziel unserer derzeitigen Bestrebungen ist eine Kombination relativ nebenwirkungsarmer Zytostatika auf ihre Wirksamkeit in vitro zu testen und bei nachgewiesener Wirksamkeit in der Klinik des forgeschrittenen Ovarialkarzinoms zu nützen. Mit einer Induktionsstoßtherapie der getesteten Zytostatikakombination Endoxan$^{(R)}$-Ftorafur$^{(R)}$ wird der Versuch unternommen, ein lokal nicht operables Ovarialkarzinom in ein operables Karzinom zu verwandeln.

In 3 bis 4 Endoxan$^{(R)}$-Ftorafur$^{(R)}$-Stößen soll eine Tumorremission erzielt werden (Abb. 1). Kommt es nicht zur Remission, werden aggressiver wirkende Zytostatika zur Therapie hinzugezogen (Abb. 2). Nach Erlangen einer Remission soll während einer second look Operation die Sanierung des Resttumors

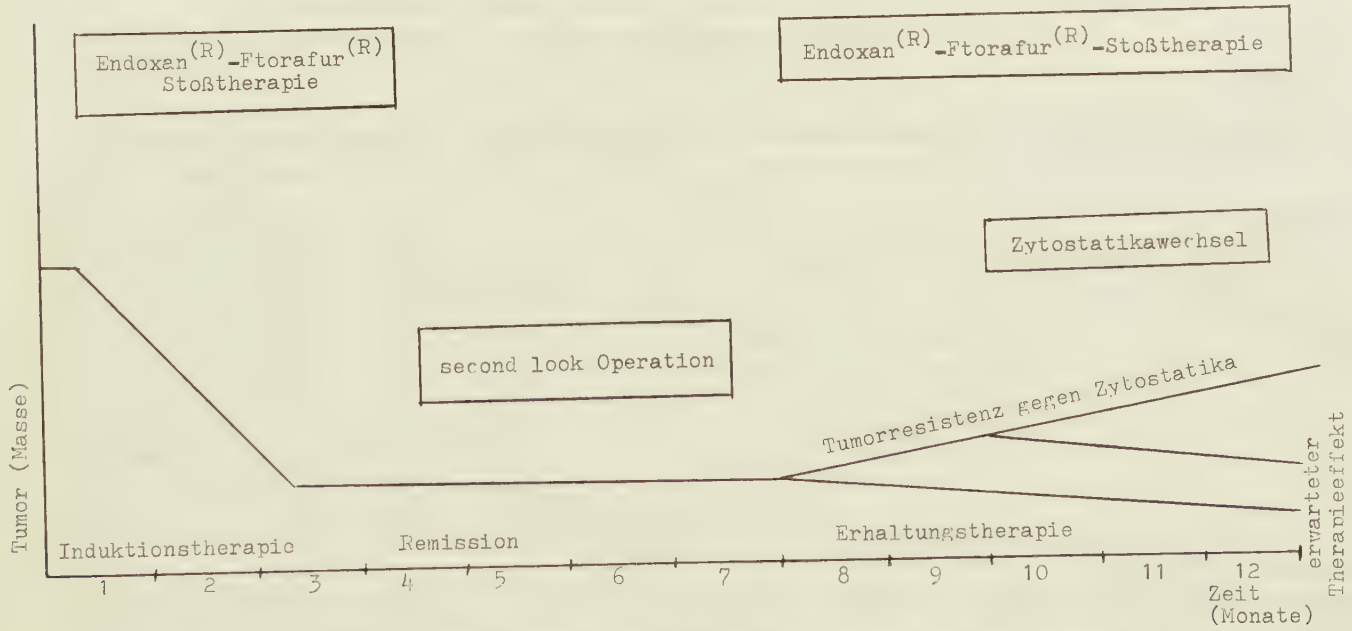


Abbildung 1: Therapiekonzept bei gutem Ansprechen des Tumors auf die Zytostatikakombination Endoxan(R)-Ftorafur(R)

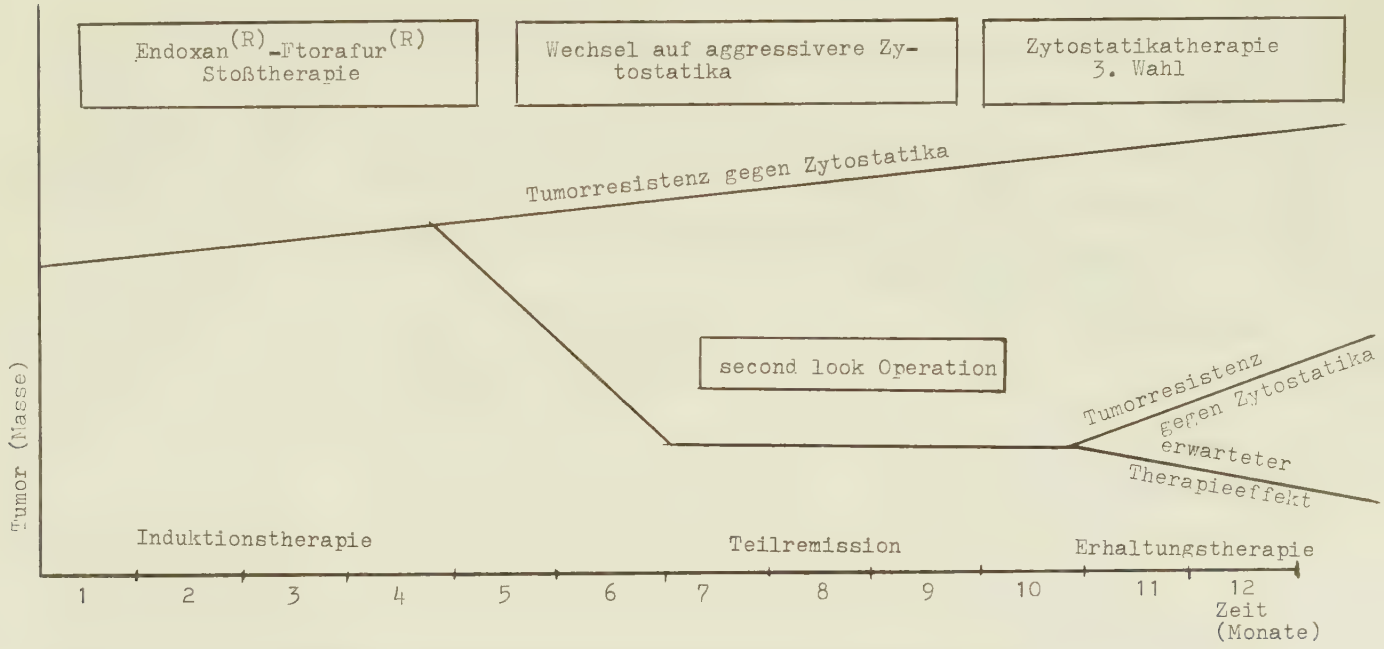


Abbildung 2: Therapiekonzept bei schlechtem Ansprechen des Tumors auf die Zytostatikakombination Endoxan(R)-Ftorafur(R)

im kleinen Becken angegangen werden. Nach der Operation soll eine Erhaltungstherapie über 2 Jahre induziert werden. Fernmetastasen im Stadium IV entziehen sich weitgehend der Diagnose und dem operativen Eingriff und sind nur durch die Zytostatikatherapie unter Mithilfe des Immunabwehrsystems anzugehen.

Durch Anwendung von 2 verhältnismäßig wenig aggressiv wirkenden Zytostatika, deren tumortoxische Wirkung einzeln und in Kombination in vitro getestet wurde , soll das immunologische Abwehrsystem der Patientin wenig geschädigt werden. Durch lokal angewandte milde Hyperthermie soll die Durchblutung des Tumors sowie die Zellteilungsrate während der Zytostatikawirkung gesteigert, d.h. bessere Voraussetzungen für die Zytostatikawirkung im Tumorbereich geschaffen werden.

Einteilung der Ovarialkarzinome nach FIGO 1964

Stadium I	Die Tumoren sind auf die Ovarien beschränkt.
Stadium Ia	Der Tumor hat ein Ovar befallen, kein Aszites.
Stadium Ib	Es sind beide Ovarien befallen, kein Aszites.
Stadium Ic	Die Tumoren sind auf ein oder beide Ovarien beschränkt; es ist Aszites vorhanden mit Tumorzellen in der Aszitesflüssigkeit.
Stadium II	Die Tumoren haben ein oder beide Ovarien ergriffen und sich auf das Becken ausgedehnt.
Stadium II a	Ausdehnung und/oder Metastasen nur am Uterus und/oder den Tuben.
Stadium IIb	Ausdehnung auf andere Organe und Gewebe des Beckens.
Stadium III	Das Tumorwachstum, ausgehend von einem oder beiden Ovarien, hat sich intraperitoneal weit ausgedehnt und Metastasen in der Bauchhöhle, am Netz, am Dünndarm, am Mesenterium produziert.
Stadium IV	Das Tumorwachstum, von einem oder beiden Ovarien ausgehend, hat Fernmetastasen außerhald der Bauchhöhle produziert.
Sondergruppe	Nicht näher geklärte Fälle, die vermutlich Ovarialkarzinome sind, bei denen aber keine explorative oder therapeutische Laparotomie vorgenommen wurde.

METHODIK UND PROBLEMATIK

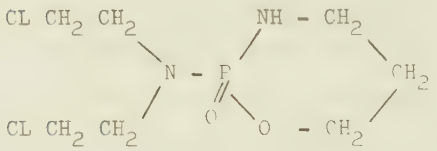
In vitro-Untersuchungen der Zytostatika

Die in vitro-Untersuchungen wurden in der Abteilung Angewandte Molekularbiologie des Physiologisch-Chemischen Instituts der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz unter der Leitung von Professor Dr. Werner E.G.Müller durchgeführt. Die Dosiswirkung der angewendeten Zytostatika Cyklophosphamid (Endoxan$^{(R)}$) und 5-Fluor-1-(tetra-hydro-2 furyl)-uracil (Ftorafur$^{(R)}$) wurde einzeln und in Kombination in einer Suspensionskultur von Leukämie (L) Zellen geprüft. Für das in vitro nicht wirkende Cyklophosphamid wurde das 4-hydroperoxycyclophosphamid verwendet. Die L 5178 Zellen wurden in "Fischers Medium für Leucaemic Cells in Mice" (Grand Island Biological Company, Grand Island USA) enthaltend 20% Pferdeserum gezüchtet (17). Je 5 ml der Zellsuspension mit 5 x 10^3 Zellen/ml wurden unter Zugabe von Zytostatika in Teströhrchen bis 37^{o}C über 72 Stunden inkubiert. Die Kontrollgruppen erreichten eine Zellkonzentration von ungefähr 3 x 10^5 Zellen/ml. Die ED_{50} wurde durch eine logarithmische Regression bestimmt. Zellkonzentrationen und Volumenverteilung wurden mit einem

Model B Coulter-Zähler und einem Größenverteilungsschreiber der Firma Coulter Electronics, Hialeah, bestimmt. Die Daten des Kombinationsexperiments mit Cyklophosphamid und Ftorafur(R) wurden durch die Anwendung eines Isobologrammverfahrens ausgewertet.

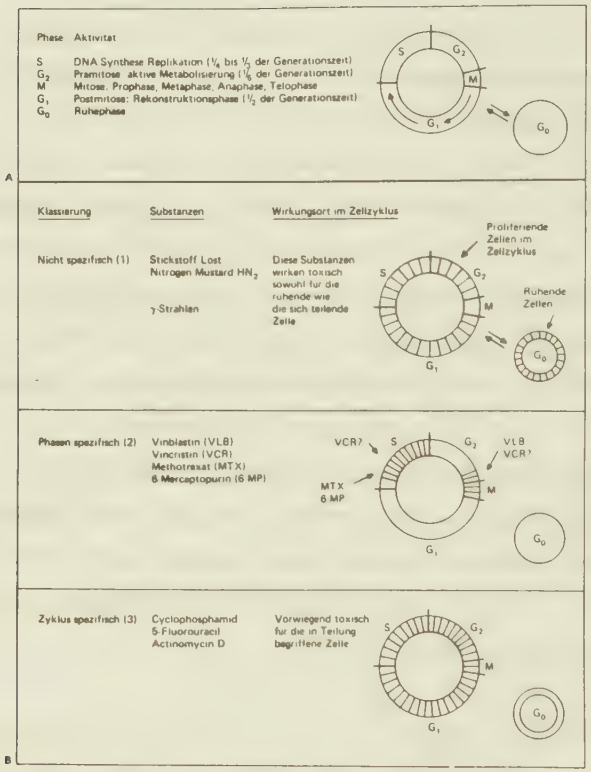
BESCHREIBUNG DER VERWENDETEN ZYTOSTATIKA

In der Studie wurden die Zytostatika Cyklophosphamid (Endoxan(R)-Asta und 5-Fluor-1-(tetra-hydro-2 furyl) -uracil (Ftorafur(R)-Grünenthal) verwendet. Cyklophosphamid ist einZytostatikum, das sich durch eine relativ große therapeutische Breite und eine gute Reversibilität leukopenischer Reaktionen auszeichnet. Es ist ein Derivat des Stickstoff-Losts mit nachstehender chemischer Formel:



Endoxan(R) ist in vitro-Bedingungen inaktiv. Erst in der Leber wird es durch ein mikrosomales Enzymsystem aktiviert. Die Aktivierung von Endoxan(R) läuft nach heutigen Vorstellungen folgendermaßen ab: Cyklophosphamid - 4 Hydroxy Cyklophosphamid - Aldophosphamid - N,N - Bis - (2-s-chloräthyl) - phosphorsäurediamid. Die stärksten kanzerotoxischen Wirkungen gegenüber isolierten Krebszellen besitzt das Tautomerenpaar 4-Hydroxyphosphamid/Aldophosphamid sowie N,N-(2-chloräthyl)-phosphorsäurediamid. Letzteres ist möglicherweise als die eigentliche "Wirkform" des Cyklophosphamids anzusehen, welche erst in der Zelle aus dem Aldophosphamid und 4-Hydroxycyclophosphamid entsteht. ALARCON und MEIENHOFER sind der Ansicht, daß das beim Endoxan-Abbau entstehende, stark zytotoxische und reaktionsfähige Aldehyd Acrolein für die tumorhemmende Wirkung entscheidend ist (1, 2).

Cyklophosphamid ist ein alkylierendes Zytostatikum. Der Angriffspunkt liegt im Zellzyklus in der G_2 und der S-Phase (Abb. 1). Es werden aber auch andere Angriffspunkte diskutiert: z.B. die Hemmung des im Anschluß an die DNS-Synthese stattfindenden Umbauprozesses des Chromatins, mit Erzeugnis eines prämi-



A Phasen des Zyklus modif.
nach Weinstein u. Frost.

B Wirkung der Zytostatika auf Zellebene.
Modif. nach Bergsagel.

Aus Engeler: Ovarialkarzinom
Fortschr. Geb. u. Gyn. 53
S. Karger, Basel, New York

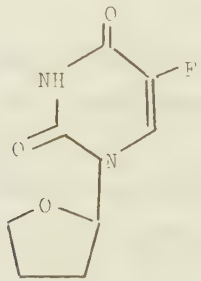
totischen Blocks, oder eine Hemmung der DNS-Polymerase in den Mitochondrien der Tumorzellen, nicht jedoch in denen der Zellkerne (10).

Endoxan(R) wird intravenös oder oral verabreicht. Das Maximum alkylierender Aktivität wird beim Menschen ungefähr nach 1,5 Stunden erreicht. Anschließend erfolgt ein kontinuierlicher Abfall bis zu kaum noch meßbaren Werten nach 24 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil metabolisiert über den Urin, wobei ebenfalls dosierungsbedingte Unterschiede bestehen. Auch über die Galle und über die Atemluft erfolgt die Ausscheidung. Die höchste Konzentration an direkt alkylierenden Verbindungen finden sich im Urin nach 1/2 bis 4 Stunden. Etwa 10 - 30% werden als unverändertes Cyklophosphamid ausgeschieden. Die Blut-Hirn-Schranke wird vom Cyklophosphamid passiert. Auch in der Muttermilch ist es nachweisbar (23).

Die Halbwertszeit von Cyklophosphamid weist beim Menschen nach intravenöser Applikation zwei Gipfel auf.
Der erste von ca. 1,5 Stunden hängt mit der schnellen Metabolisierung und der Verteilungsphase in die

Gewebe zusammen, der zweite von 4 - 6 Stunden mit dem Rückstrom aus den Geweben, der Ausscheidungsphase. Bei der oralen Applikation wird dieses Bild durch langsamere intestinale Resorption verwischt. Die in der Leber entstehenden aktivierten Metabolite gelangen mit dem Blutkreislauf in die Körpergewebe und somit auch in den Tumor. Die akute Toxizität von Endoxan(R) ist verhältnismäßig gering. In Abhängigkeit von der Dosierung kommt es zu einer Depression der Lymphozyten und Granulozyten. Die Thrombopoese und Erythropoese werden bei therapeutischen Dosen wenig beeinflußt. Zu weiteren Nebenwirkungen gehören: Übelkeit, Erbrechen, Alopezie und Zystitis (20).

Ftorafur(R) ist ein Antimetabolitikum, chemisch 5-Fluor-1-(tetrahydro-2-furyl)-uracil mit nachstehender Formel:



Ftorafur(R) ist ein Derivat des 5-Fluorouracil. Es wird im Serum an Eiweiß gebunden und erst durch mikrosomale hydrolytische Spaltung aktiviert. Hierdurch wird eine protrahierte, den Organismus schonende Freisetzung erreicht. Ftorafur(R) als Pyrimidin-Antimetabolit wirkt hemmend auf die DNS-Synthese in der S-Phase des Zellzyklus. Weiterhin hemmt Ftorafur(R) den Einbau von Vorstufen der Nukleotidbausteine in die RNS (18, 19, 46, 60). Es wird als Transportform des 5-Fluorouracil (5FU) angesehen und wirkt schwächer als das 5 FU, aber weniger toxisch. Ftorafur(R) wird langsam intravenös in einer Tageshöchstdosis von 2 Gramm verabreicht. Es eignet sich nicht zu einer hochdosierten kurzfristigen Stoßtherapie (46, 51, 60).

Die einzelnen Intervalle werden in 10 bis 14 tägigen Abständen wiederholt. Unerwünschte Nebenwirkungen sind: Brechreiz, Anorexie, Alopezie, Anämie, Leuko- und Thrombozytopenien sowie kardiale Komplikationen (T-Negativierung im EKG) (51, 27, 60).

Zur Kombinationstherapie werden diese beiden Zytostatika ausgewählt, da sie durch folgende Eigenschaften hervorstechen:
Endoxan(R) ist ein Zytostatikum, das sich in der Ovarialkarzinombehandlung bewährt hat. Sein brei-

test Spektrum bei histologisch unterschiedlichen Tumoren und seine relativ geringe Toxizität ermöglichen eine Anwendung über längere Zeit. 5-Fluorouracil wird in vielen Therapieschemen in der Kombination mit Endoxan(R) verwendet. Ftorafur(R) als Derivat des 5 FU ist weniger toxisch und wird besser von den Patientinnen vertragen.

In der uns zur Verfügung stehenden Literatur fanden wir kein Therapieschema der Zytostatikakombination Endoxan(R)-Ftorafur(R), was uns veranlaßte, in vitro-Versuche der beiden Zytostatika einzeln und in der Kombination vorzunehmen.

Die Angriffspunkte von Endoxan(R) und Ftorafur(R) sind unterschiedlich. Wir meinen, daß sich Endoxan(R) und Ftorafur(R) im vorgeschlagenen Therapieschema ergänzen,und durch Anwendung einer milden lokalen Hyperthermie versuchen wir,eine zusätzliche Steigerung des kanzerotoxischen Effekts der Zytostatikakombination in der Hauptmasse des Tumors zu erhalten.

Methode und Probleme der lokalen Hyperthermie

Die lokale Überwärmung wurde mit dem Hochfrequenzstromgerät Siretherm 609 S (Siemens), ausgerüstet mit dem Hohlleiterstrahler Pyrodor, durchgeführt. Das Gerät arbeitet mit einer Betriebsfrequenz von 433,92 MHz ± 0,2% entsprechend 69 cm Wellenlänge in Luft. Die Geräteeingangsleistung läßt sich in 7 Stufen von 50 bis 250 Watt regeln.

Die Temperaturmessungen in der Scheide wurden mit einem Telethermometer der Firma Yellow Instr. Inc. vorgenommen und auf einem 1 Kanal-Schreiber der Firma Kranzbühler und Sohn registriert.

Die Überwärmung des Unterleibes mit dem Siethermgerät wurde an 30 Patientinnen gemessen, wobei 10 Patientinnen mit einer chronischen Adnexitis mit der Stufe 3 in einer Zeitdauer von 10 Minuten überwärmt wurden und 20 Patientinnen, von denen 9 Tumorpatientinnen waren, 25 Minuten mit der Stufe 6. Die Hochfrequenzapplikation wurde bei den Patientinnen in liegender Position durchgeführt. Der Abstand zwischen Strahler und Bauchdecke betrug 2 ± 0,2 cm. Die Patientinnen befanden sich frei im Strahlungsfeld.

Versuche, die Temperaturerhöhung des menschlichen Körpers als Gesamtkörperhyperthermie oder als lo-

kale Überwärmung erkrankter Organe in Therapieschemata verschiedener Krankheiten einzubauen, sind schon lange bekannt. Auch zur Behandlung maligner Tumoren in Form einer Monotherapie oder als Zusatztherapie versuchte man die Hyperthermie während der letzten 70 Jahre zu verwenden (14, 44). Als Zusatzverfahren zur Strahlentherapie hat sie beachtenswerte Ergebnisse zu verzeichnen. So wurde bewiesen, daß hypoxische Zellen wärmesensibler sind als anoxische, also durch Überwärmung besser auf ionisierende Strahlen ansprechen. In Kombination mit Zytostatika wurden Erfolge an Extremitätentumoren und Blasentumoren beschrieben (14, 16).

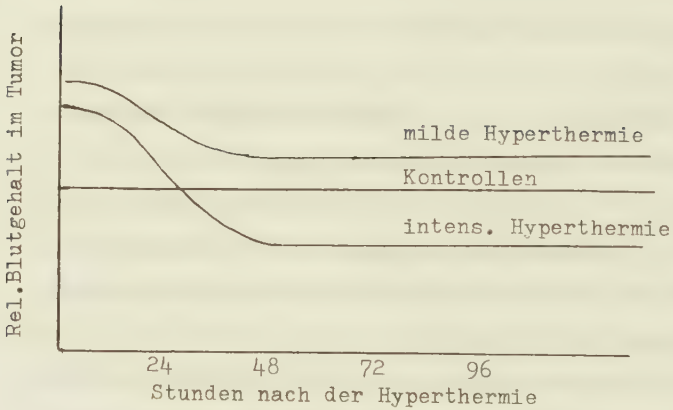
Sehr unterschiedliche Methoden wurden verwendet, um einen Überwärmungseffekt zu erzielen. Genannt seien Körperüberwärmung durch eine Infektionskrankheit (Fieber), durch Heißwasserbäder und durch Anwendung der Hochfrequenz (14, 44).

Das Ovarialkarzinom bietet die Möglichkeit einer lokal angewandten Überwärmung, bedingt durch die sogar im fortgeschrittenen Stadium auf die untere Bauchhöhle begrenzte Ausdehnung. Die Haupttumormasse ist in der Regel im kleinen Becken zu finden.

Besonders geeignet zur Überwärmung des in der Bauchhöhle wachsenden Tumors und seiner Metastasen erscheint uns die Hochfrequenztechnik. Elektromagnetische, nicht ionisierende Strahlungsenergie wird direkt in der Tumorzelle in kalorische Energie umgesetzt (15).

Tumoren sind mit zunehmendem Wachstum schlechter und vor allem unregelmäßiger vaskularisiert als Normalgewebe. Normalgewebe wird bei erhöhter Gewebetemperatur durch vermehrte Durchblutung gekühlt. Tumorgewebe erhitzt sich im Hochfrequenzfeld stärker als gut durchblutetes Normalgewebe (14, 15). Dasselbe bezieht sich auf die gut durchblutete Tumoroberfläche und das schlechter vaskularisierte Tumorzentrum. Dieses unterschiedliche Verhalten von Tumor- und Normalgewebe bei Hochfrequenzapplikation, insbesondere die langsamere Abkühlung des Tumors im Vergleich zu Normalgewebe, ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung in den USA. DIETZEL zeigte im Tierexperiment, daß der Blutanteil im Tumor nach Hochfrequenzüberwärmung einen Tag deutlich höher ist als bei der Kontrollgruppe, und das sowohl nach milder wie nach intensiver Hyperthermie (15). Nach milder Hyperthermie bleibt der Blutan-

teil im Tumor bis zum 4. Tag leicht erhöht. Nach intensiver Hyperthermie geht er deutlich zurück.



Verlauf des Blutgehaltes im Tumor nach Hyperthermie (DIETZEL)

Auch die Synthesetätigkeit im Tumor wird nach intensiver Hyperthermie schlagartig unterbrochen. Nach relativ langer Teilungsverzögerung kommt es nach 24 Stunden zu einer angedeuteten Synchronisationswelle. Nach milder Hyperthermie kommt es ebenfalls zu einer Depression der Synthesefähigkeit, aber bereits nach 12 Stunden wird ein deutlicher Synchronisationsgipfel in der S-Phase nachgewiesen.

Zusammenfassend kommt DIETZEL zu dem Ergebnis, daß nur milde Überwärmung des Tumors zu einer Rhythmisierung bzw. Synchronisation des Zellzyklus führt. Bei intensiver Hyperthermie steht der zytotoxische Effekt im Vordergrund (14, 15).

Den durch milde Hyperthermie zu erzielende Durchblutungseffekt sowie die Synchronisationswelle in der S-Phase versuchen wir zu nutzen, um bessere Voraussetzungen für die Zytostatikatherapie im Tumor zu schaffen.

ERGEBNISSE

Dosiswirkungskurven der Zytostatika in vitro

Die Dosiswirkungskurven wurden für Ftorafur(R), 5-Fluorouracil und 4-hydroperoxycyclophosphamid, eine in vitro wirkende Vorstufe des Endoxan(R) erstellt.

Jeder Meßpunkt resultiert aus Einzelwerten von 10 gleichzeitig laufenden Proben. Die Standardabweichung beträgt weniger als 10% der ED_{50}. Die ED_{50} von Ftorafur(R) wurde mit 0,64 µg/ml bestimmt (Abb. 4), die ED_{50} von Fluorouracil mit 0,028 µg/ml (Abb. 5). Aus dieser Untersuchung ergibt sich, daß 5-Fluorouracil eine annähernd 20-fach stärkere Wirkung hat als Ftorafur(R). Die ED_{50} von hydroperoxycyclophosphamid beträgt 0,022 µg/ml (Abb. 3).

In einer zusätzlichen Untersuchung wurde die zytostatische Wirkung der Kombination von 4-hydroperoxycyclophosphamid und Ftorafur(R) durch eine Serien von Dosiswirkungsexperimenten mit

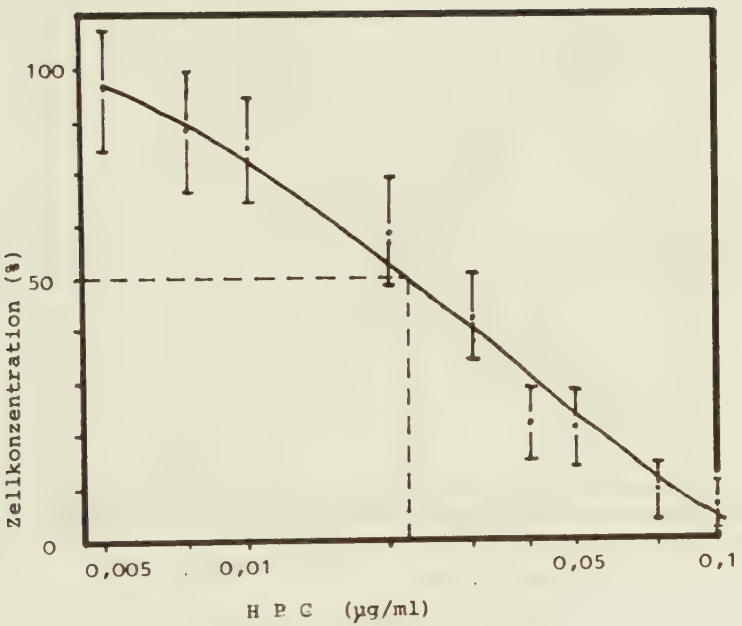


Abb. 3 ED_{50} von 4-Hydroperoxicyclophosphamid (HPC)
0,022 µg/ml

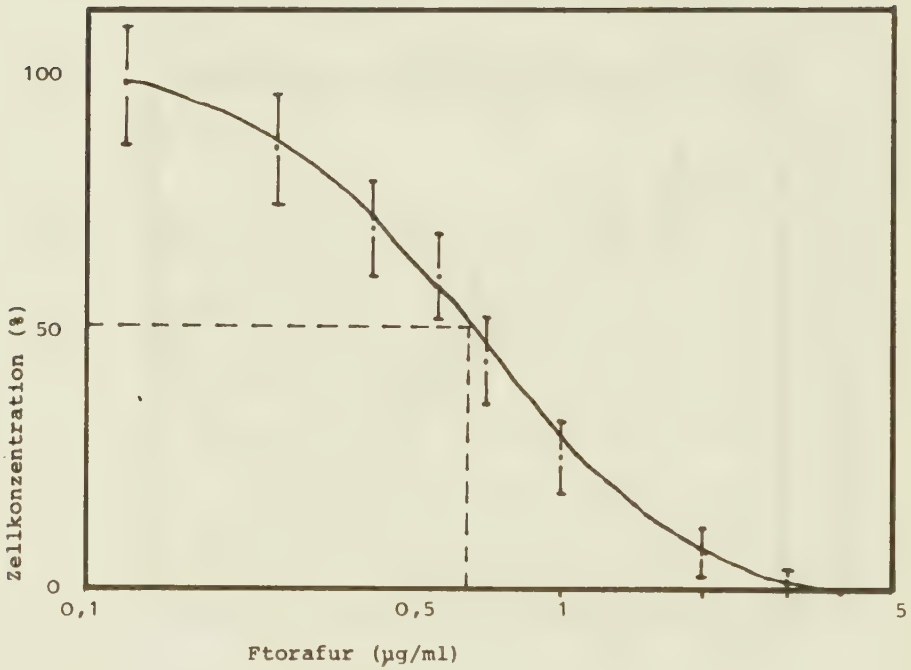


Abb.4 ED_{50} von Ftorafur = 0,64 µg/ml

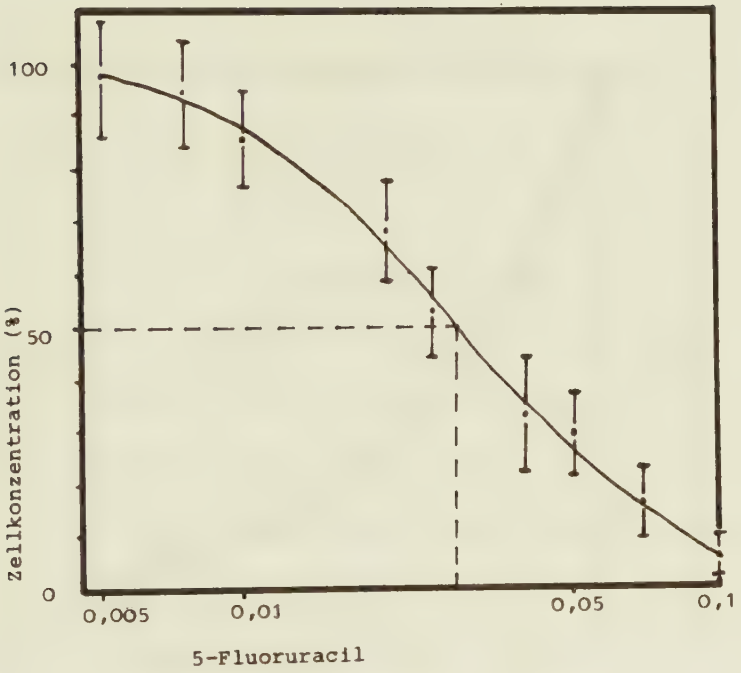


Abb. 5 ED_{50} von 5-Fluoruracil = 0,028 µg/ml

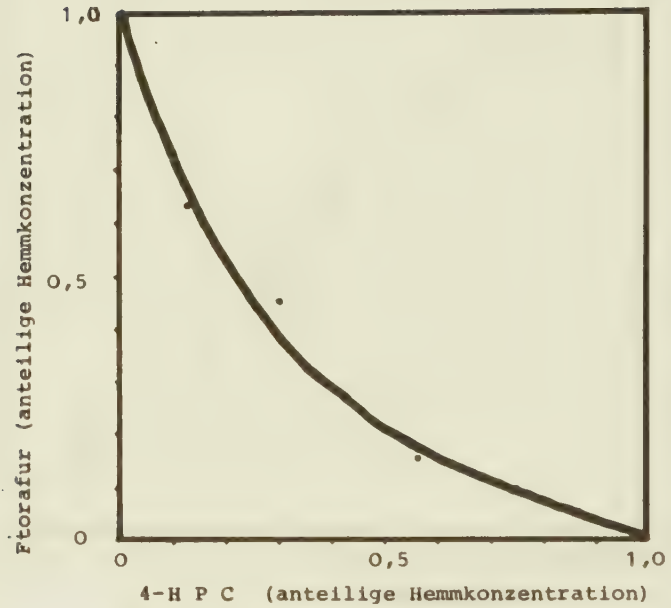


Abb. 5 Wirkungskurve von Ftorafur und 4-Hydroperoxicyclophosphamid in Kombination mit ausgeprägter potenzierender Wirkung

verschiedenen Konzentrationen von 4-hydroperoxycyclophosphamid und sich ändernden Ftorafurkonzentrationen festgestellt. Die Ergebnisse der Kombinationsversuche wurden auf einem Isobologramm aufgezeichnet und ausgewertet (Abb. 6).

Wenn zwei Substanzen additiv wirken, liegen die Hemmwerte der einzeln kombinierten Konzentrationen beider Substanzen auf einer Geraden. Sie stellen eine 50%ige Hemmung des Zellwachstums dar. Wirken zwei Substanzen potenzierend, dann verläuft die Linie parabolisch auf der linken Seite. Ftorafur$^{(R)}$ und 4-hydroperoxycyclophosphamid in Kombination wirken also nicht nur additiv, sondern potenzierend. Dieser Befund berechtigte uns zusätzlich zur Anwendung speziell dieser Substanzkombination beim Menschen.

Lokale Überwärmung des Tumors während der Zytostatikatherapie.

Die Temperatur im kleinen Becken gemessen in der Scheide erhöhte sich nach der Applikation von Dezimeterwellen. Die Temperaturveränderungen

wurden kontinuierlich über 3 Stunden gemessen.

10 Patientinnen wurden mit der Stufe 3 über 10 Minuten bestrahlt. Über das Wärmegefühl befragt, registrierten alle Frauen ein leichtes Wärmegefühl an der Hautoberfläche. Der in der Scheide gemessene Wärmeeffekt wird in der Tabelle 1 und Abbildung 7 dargestellt.

Um einen stärkeren Wärmeeffekt zu erzielen, wurde eine zweite Patientengruppe von 20 Patientinnen mit der Stufe 6 und einer Zeitdauer von 25 Minuten bestrahlt. Die Bestrahlung wurde als angenehm warm sowohl an der Hautoberfläche wie auch in der Tiefe empfunden. Dazu sei gesagt, daß es zu einem langsameren Wärmeabfall bei Frauen mit einem klinisch größeren Ovarialtumor kam. Siehe Tabelle 2, Punkt 5 + 7. Tabelle 2 und Abbildung 8 stellen den in der Scheide gemessenen Wärmeeffekt dar. Es kam zu einem Temperaturanstieg in der Scheide von 0,3 bis 0,8° C, im Durchschnitt von 0,5°C, der kontinuierlich abfallend in 90 bis 180 Minuten auf die Ausgangstemperatur zurückging. Tabelle 2, Nr. 1 - 9 enthalten die Daten der tumorkranken Patientinnen.

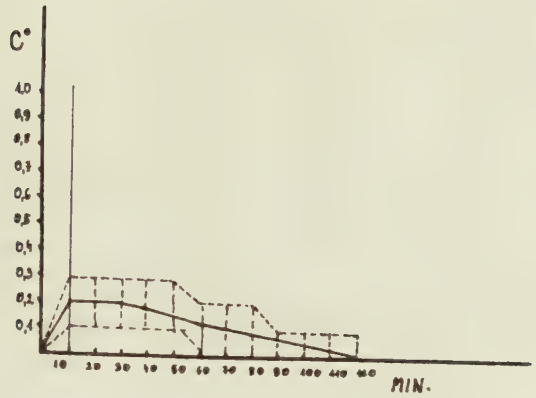


Abbildung 7: Temperatur-Zeit-Profil mit Abweichungen der Einzelwerte, gemessen in der Scheide vor und nach 10 Minuten dauernder Hochfrequenzbe-bestrahlung in Stufe 3

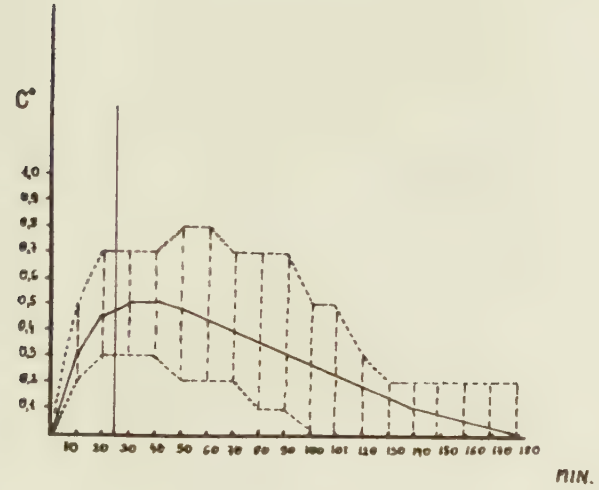


Abbildung 8: Temperatur-Zeit-Profil mit Abweichungen der Einzelwerte, gemessen in der Scheide vor und nach 10 und 20 Minuten Überwärmung und nach 25 Minuten dauernder Hochfrequenzbestrahlung in Stufe 6 mit Siretherm 609 S und Pyrodor

Tabelle 1: Überwärmung des Unterleibes mit dem Sirethermgerät 609 S, ausgerüstet mit dem Hohlleiterstrahler Pyrodor Bestrahlungsdauer 10 Minuten mit der Stufe 3

Minuten nach lokaler Hyperthermie		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Temperaturdifferenz gegenüber Ausgangstemperatur	Nr.												
	1.	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0
	2.	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0	0
	3.	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0
	4.	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0	0	0	0	0
	5.	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0	0	0	0	0	0
	6.	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0	0	0	0	0	0
	7.	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	-	-	-
	8.	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0	0	0	0	0	0
	9.	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
	10.	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	-	-	-
Durchschnittswerte		0,19	0,20	0,19	0,17	0,16	0,11	0,08	0,08	0,06	0,03	0,02	0,01

Tabelle 2: Überwärmung des Unterleibes mit Sirethermgerät 609 S, ausgerüstet mit dem Hohlleiterstrahler Pyrodor Bestrahlungsdauer 25 Minuten mit der Stufe 6

Minuten nach lokaler Hyperthermie		1o	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180
Temperaturdifferenz gegenüber Ausgangstemperatur	Nr.																		
	1.	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	-	0,2
	2.	0,3	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	-
	3.	0,3	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	-	-	-	-	-	-	
	4.	0,3	0,5	0,6	0,7	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	-
	5.	0,5	0,6	0,6	0,7	0,8	0,8	0,7	0,5	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
	6.	0,5	0,7	0,7	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	-
	7.	0,5	0,7	0,7	0,7	0,6	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	8.	0,3	0,5	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	-	-	-
	9.	0,4	0,6	0,7	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	-	-
	10.	0,3	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,5	0,5	0,3	0,2	0,1	0,1	0	-	
	11.	0,5	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	0	-	-	
	12.	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,1	0,1	0	-	-	-	-	-	-	
	13.	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	14.	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	-	-	-	-
	15.	0,3	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	-	-	-
	16.	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	-	-	-	-	-	-
	17.	0,3	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	-	-	-
	18.	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	-	-	-	-
	19.	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	-	-	-	-	-	-	-
	20.	0,3	0,4	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	-	-	-	-	-
Durchschnittswerte		0,32	,47	0,49	0,5	0,46	0,43	0,4	0,36	0,3	0,27	0,23	0,19	0,16	0,13	0,07	0,85	0,03	0,02

Tabelle 3: Zusammenstellung der Endoxan(R)-Ftorafur(R) behandelten Patientinnen mit Adenokarzinom des Ovars im Stadium III bis IV

1.	53	+	+	+	+	+	+	+	+	III	+	+	+	20M	
2.	49	+	+	+	+	+	+	+	+	III	+	+	+	3M	
3.	56	+	+	+	+	+	+	+	+	III	+	+	+	4M	
4.	81	+	+	+	+	+	+	+	+	IV	+	+	+	11M	
5.	67	+	+	+	+	+	+	+	+	IV	+	+	+	20M	
6.	66	+	+	+	+	+	+	+	+	III-IV	+	+	+	8M	
7.	45	+	+	+	+	+	+	+	+	IV	+	+	+	4M	
8.	49	+	+	+	+	+	+	+	+	III-IV	+	+	+	4M	
9.	58	+	+	+	+	+	+	+	+	IV	+	+	+	15M	
10.	53	+	+	+	+	+	+	+	+	III-IV	+	+	+	15M	
11.	70	+	+	+	+	+	+	+	+	III-IV	+	+	+	5M	
12.	61	+	+	+	+	+	+	+	+	IV	+	+	+	6M	
13.	68	+	+	+	+	+	+	+	+	III-IV	+	+	+	17M+	
14.	54	+	+	+	+	+	+	+	+	III-IV	+	+	+	11M	
15.	58	+	+	+	+	+	+	+	+	III	+	+	+	6M	

Primärbefund		Fall
		Alter
		Probelaparotomie
		Teilresektion des Tumors
		Aszites
		Netzmetastasen
		Peritonealkarzinose
	Fernmetastasen	Verdacht
		Leber
		Lunge
	Grundtherapie und Zusatztherapie nach Probelaparotomie	Klinisches Stadium
		Hyperthermie
		Zytostatikawechsel
		Tumorremission
	second look Operation	Totaloperation
		Teilresektion
	Erhaltungstherapie	Strahlentherapie
		Endoxan Ftorafur
		Zytostatikawechsel
Verlauf		überlebt (Monate)
		verstorben nach Monaten
		Tumorresistenz auf Zytostatika
		Befund frei
		Tumorrezidiv
		Fernmetastasen

Klinische Untersuchungen

Seit Januar 1978 wurden 15 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom mit der Kombination Endoxan(R)-Ftorafur(R) behandelt. Davon befanden sich 4 im Stadium III und 11 im Stadium III - IV oder IV (fraglich oder sicher nachgewiesene Fernmetastasen).

Tabelle 3 enthält eine Zusammenstellung der behandelten Fälle. Es sei erklärend gesagt, daß mit Remission keine Vollremission sondern eine Remission der Tumormassen im kleinen Becken gemeint ist. Unter Totaloperation verstehen wir eine Totalexstirpation des Uterus und beider Adnexe mit Sanierung der Tumormasse.

In 9 Fällen wurde die Zytostatikatherapie während jeder Zytostatikaapplikation mit lokaler milder Hyperthermie verbunden. Mit den nicht zusätzlich mit Hyperthermie behandelten Patientinnen verglichen (Tab. 4), ergibt sich, daß das Verhältnis unter den second look operierten Patientinnen 6 zu 6 steht. Vergleichen wir das Verhältnis unter den totaloperierten Fällen, zeigt es sich, daß in

Tabelle 4: Therapieergebnisse nach Endoxan(R)-Ftorafur(R)-Therapie mit und ohne Hyperthermie

Zusatztherapie	vorausgegangene Teilresektion des Tumors	second look Operation	Totaloperation	rezidivfrei nach second look Operation	überlebt ein Jahr	verstorben in einem Jahr	verstorben unter der Therapie
mit Hyperthermie	4	6	4	3	3	1	2
ohne Hyperthermie	2	6	3	3	2	2	3

4 Fällen eine Überwärmung stattfand und in 3 Fällen keine Hyperthermie appliziert wurde. Rezidivfrei nach second look Operation sind 3 Fälle mit und 3 Fälle ohne Hyperthermiebehandlung.
Ein Jahr überlebten 5 Patientinnen. In 3 dieser Fälle wurden Zytostatika unter lokaler Hyperthermie appliziert. Von den 3 im Laufe eines Jahres verstorbenen Patientinnen war eine mit Hyperthermie behandelt worden.

Von 5 bis jetzt unter der Therapie verstorbenen Patientinnen waren 2 der Zytostatikatherapie unter lokaler Hyperthermie ausgesetzt. Die kleine Fallzahl läßt keine weitgehenden Schlüsse fassen. Es deutet sich eine günstige Therapiebeeinflussung durch Hyperthermie an. Es wurden keine negativen, die Patientin schädigenden Erfahrungen gemacht.

In 12 aller Fälle erhielten wir eine Teilremission oder Remission im kleinen Becken, die zu einer second look Operation führte. 3 Fälle befinden sich nach Probelaparotomie in Zytostatikatherapie, ohne daß eine second look Operation induziert ist. Während der second look Operation wurde 7 mal eine Totaloperation und 5 mal eine

Teilresektion des Tumors vorgenommen. Diese 5 nicht totaloperierten Patientinnen verstarben in einer Therapiedauer von 6 bis 17 Monaten.

Die Zytostatikastöße wurden unter Kontrolle der Leukozyten- und Thrombozytenzahl durchgeführt. Bei nur einer Patientin kam es unter einem Zytostatikastoß zu einer Leukozytendepression, die eine Halbierung der nachfolgenden Zytostatikadosen erforderte. Es ist unserer Ansicht nach beachtenswert, daß es zu keiner nennenswerten Leukozytendepression während der angewandten Zytostatikatherapie kam.

In einer retrospektiven Anschauung wird die Überlebensdauer von 25 Patientinnen der Frauenklinik des St. Josef-Hospitals, Wiesbaden, die in der Zeit von 1974 bis 1977 behandelt wurden, mit der Überlebensdauer der seit Januar 1978 behandelten Patientinnen verglichen (Tab. 5). Vor 1978 bestand das Therapieschema aus der Operation mit möglichst totaler Tumorentfernung mit darauffolgender Strahlen und Chemotherapie. 5 der insgesamt 40 ovarialkarzinomkranken Frauen - d.h. 12,5% - waren nach dem 42. Lebensjahr aus anderen Krankheitsgründen hysterektomiert worden.

Tabelle 5: Therapieergebnisse zusammengefaßt im Hinblick auf die Sterbe- und Überlebensrate von den in der Frauenklinik des St. Josefs-Hospitals in Wiesbaden behandelten fortgeschrittenen Ovarialkarzinome

	Therapieergebnisse der 1974 - 1977 behandelten fortgeschrittenen Ovarialkarzinome												Therapieergebnisse der seit 1978 behandelten fortgeschrittenen Ovarialkarzinome											
Beobachtungszeit	3 Monate		6 Monate		9 Monate		12 Monate		15 Monate		18 Monate		3 Monate		6 Monate		9 Monate		12 Monate		15 Monate		18 Monate	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Fallzahl	3	22	6	19	10	15	15	10	20	5	21	4	0	15	2	9	2	7	3	5	4	3	5	2
%	12	88	24	76	40	60	60	40	80	20	84	16	0	100	18	82	22	78	37	63	57	43	71	29

A = Sterberate
B = Überlebensrate

Abbildung 9 läßt eine deutliche Verschiebung der Überlebensrate zugunsten der nach unserem Schema behandelten Patientinnen erkennen.
Der gute Allgemeinzustand der überlebenden Patientinnen läßt im Therapieverlauf eine weitere Verbesserung der Überlebensrate erwarten.

Bei den 4 im Stadium III befindlichen Patientinnen wurde durch Endoxan(R)-Ftorafur(R) eine Remission erlangt. In diesem Zustand konnte eine Patientin einer Totaloperation unterzogen werden. Postoperativ wurde in diesem Fall eine Strahlentherapie eingeleitet, um einen kleinen festumschriebenen Resttumor an der Beckenwand anzugehen. Zur Zeit befindet sich die Patientin metastasenfrei und beschwerdelos in adjuvanter Chemotherapie (Tab. 3, Nr. 1). Zwei Patientinnen befinden sich nach einer Probelaparotomie in Endoxan(R)-Ftorafur(R)-Behandlung und werden auf eine second look Operation vorbereitet (Tab. 3, Nr. 2, 3).
Eine Patientin mit einem im kleinen Becken lokalisierten Rezidiv wird zur Relaparotomie vorbereitet (Tab. 3, Nr. 15).

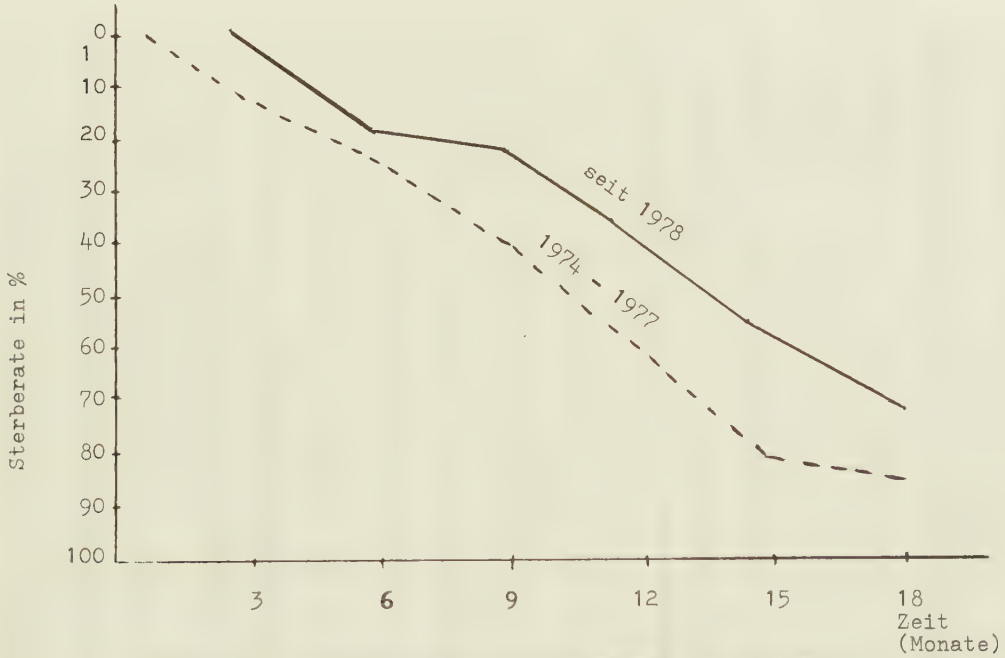


Abbildung 9: Vergleich der Überlebensrate im Zeitabschnitt von 1974 - 1977 und seit 1978 bei behandeltem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom

Von 11 im Stadium III - IV oder IV befindlichen Patientinnen sind 5 verstorben. Von den verbliebenen 6 befinden sich 5 nach einer Totaloperation ohne klinisch feststellbare Metastasen in adjuvanter Chemotherapie mit jeweils 4, 11, 12, 15 und 20-monatiger Überlebenszeit.
Eine Patientin befindet sich nach einer Probelaparotomie in Zytostatikatherapie (Tab. 3, Nr. 7), ohne daß bisher eine second look Operation durchgeführt werden konnte.

Auf 3 der Fälle, von denen 2 während einer second look Operation einer Totaloperation unterzogen wurden, möchte ich im besonderen eingehen.

Fall 1:
Die Patientin H.E., 67 Jahre alt, wurde mit einem Ovarialtumor ohne Aszites in die Frauenklinik eingewiesen. Bei einer Probelaparotomie erwies sich der Tumor als ein im Stadium IV befindliches Ovarialkarzinom mit Peritonealkarzinose und Lebermetastasen.
Histologischer Befund: Infiltrate eines soliden Ovarialkarzinoms.

Die Patientin wurde einer Endoxan$^{(R)}$-Ftorafur$^{(R)}$-Therapie unter lokaler Hyperthermie ausgesetzt.

Wir erzielten eine Tumorremission im kleinen Bekken dokumentiert durch Computer-Tomographie (CT) und klinischen Befund. 5 Monate nach der Probelaparotomie wurde eine second look Operation durchgeführt: unauffälliger Befund der Ovarien und des Uterus. Derber 6 mm dicker Knoten in der Leber, Netz als kleines Paket palpabel. Es wurde eine Totaloperation durchgeführt.

Histologischer Befund:
Unauffällige rechte Tube. Teils solides, teils papillär differenziertes Ovarialkarzinom rechts. Unauffälliges linkes Ovar. Unauffällige linke Tube. Karzinominfiltration des Beckenbindegewebes mit Lymphangiosis carcinomatosa. Netzgewebe mit ausgedehnten Karzinommetastasen.
Postoperativer Verlauf gut. Adjuvante Chemotherapie (Tab. 3, Nr. 5).

Fall 2:
Frau K.L., 45 Jahre alt, wurde mit einem Ovarialtumor und starker Aszitesbildung in die Frauenklinik eingeliefert. Im CT wurde ein massiver Tumor im kleinen Becken in die Bauchhöhle wachsend festgestellt. Dieses Bild entsprach dem klinischen Zu-

stand. Im ersten Aszitespunktat wurden zunächst keine Tumorzellen gefunden, und so kam es zu einer Probelaparotomie. Es wurde ein das kleine Becken ausmauerndes und in die Bauchhöhle wachsendes Ovarialkarzinom mit Peritonealkarzinose und Lebermetastasen festgestellt.

Der histologische Befund lautete: Papilläres Adenokarzinom des Ovars. Aszites, Tumorzellen.

Der Allgemeinzustand nach der Operation verschlechterte sich. Es kam zu starken Stauungen in den unteren Extremitäten. Am 12. Tag nach der Operation wurde eine Endoxan$^{(R)}$-Ftorafur$^{(R)}$-Therapie unter lokaler milder Hyperthermie eingeleitet. Im ersten Aszitespunktat fand man nur noch vereinzelt stark regressiv veränderte Tumorzellen. Die Leukozyten- und Thrombozytenzahl senkte sich während der Therapie nicht nennenswert. Die Stauungen in den Beinen gingen in 7 Tagen vollständig zurück. Der Tumor war klinisch nicht mehr so fest ins kleine Becken eingemauert, verkleinerte sich. Es bildete sich kein Aszites mehr.

Die Behandlung wurde kontinuierlich weitergeführt, doch kam es zu einer Tumorresistenz, die einen Zusatz von Adroblastin zur Therapie bedingte.

Die Patientin befindet sich in schlechtem Allgemeinzustand mit starker Aszitesbildung in weiterer stationärer Behandlung (Tab. 3, Nr. 7).

Fall 3:
Die Patientin K.M., 49 Jahre alt, wurde in der gynäkologischen Abteilung des Bezirkskrankenhauses in Ostroleka/Polen am 18.9.1978 laparotomiert.

Operationsbefund: Aszites. Ein das kleine Becken ausmauernder Tumor in Verwachsungen mit Darm und Netz, Peritonealkarzinose und tastbarer wallnußgroßer Tumor in der Leber.
Histologischer Befund: Adenokarzinom des Ovars, Netz- und Peritonealmetastasen. Nach unregelmäßiger Endoxan$^{(R)}$-Monotherapie wurde die Patientin 9 Monate später wieder aus dem Krebszentrum in Warszawa als nicht behandlungsfähig in die Abteilung eingeliefert. Klinischer Befund: Aszites.

Nach Aszitespunktion (8 Liter) wurde im Unterleib ein nicht beweglicher Tumor von 2-Faustgröße getastet. Es wurde jetzt eine Endoxan$^{(R)}$-Ftorafur$^{(R)}$-Stoßtherapie eingeleitet. Nach dreimaligem Zytosta-

tikastoß war die Patientin aszitesfrei und ohne durch die Bauchdecke tastbaren Tumor. - In Narkoseuntersuchung ein tennisballgroßer Tumor in den linken Adnexen feststellbar. Während einer second look Operation wurde eine Totaloperation mit Netzresektion ohne besondere technische Schwierigkeiten durchgeführt. Der während der ersten Operation in der Leber festgestellte Tumor war zu einem kleinen Knoten zusammengeschrumpft.
Histologischer Befund: Adenokarzinom beider Ovare. Netzmetastasen. Geplant ist eine adjuvante Chemotherapie (Tab. 3, Nr. 8).

DISKUSSION

Ein gesunder Körper ist theoretisch gut darauf vorbereitet, sich mit Krebszellen auseinanderzusetzen. Das interne Abwehrsystem schafft es, ungefähr eine Million maligner Zellen zu neutralisieren. Das entspricht einem Tumor von Stecknadelkopfgröße.

Die sich in der Klinik manifestierenden Tumore haben diese kritische Größe längst überschritten. Ein klinisch manifester Tumor hat etwa 10^9 bis 10^{10} Tumorzellen. Eine wirksame Zytostatikatherapie vernichtet mit einem Therapieschritt etwa 90% der proliferierenden Tumorzellen. Theoretisch müßte der Tumor nach ungefähr 10 Therapiestößen ausgerottet sein (49, 50). Praktisch ist das jedoch selten zu erreichen. Im allgemeinen gelingt es nur, die Tumorzellzahl für eine gewisse Zeit zu vermindern, was sich klinisch in einer Remission zeigt (32). Eine solche Tumorremission kann zur Verkleinerung des Tumors führen, d.h. zu einer Teilremission, oder zum klinischen Verschwinden des Tumors, also zu einer Vollremission. Eine Vollremission ist nicht identisch mit einem totalen

Ausrotten der Tumorzellen. Dieses wurde deutlich gezeigt in Fall 1 der beschriebenen Fälle. Toxische Wirkungen auf gesundes Proliferationsgewebe, vor allem auf Knochenmark und Epithelien des Magen-Darm-Traktes, verhindern oft eine intensive Zytostatikatherapie und zwingen zur Unterbrechung der Behandlung.
Früher oder später kommt es zu einem unbeeinflußbaren Weiterwachsen des Tumors, bedingt durch eine Zytostatikaresistenz. Durch Wechsel zytostatischer Medikamente kann manchmal noch eine 2. Remission erreicht werden (30, 33, 45).

Bis heute ist ungeklärt, warum auf eine gleichartige zytostatische Therapie nur ein gewisser Prozentsatz histologisch gleichartiger Tumoren reagiert. Auch verlieren die Zytostatika nach mehrmaliger Anwendung an Wirksamkeit.

Aus der Literatur ist zu ersehen, daß eine gleichzeitige oder zeitlich gering versetzte Gabe verschiedener Zytostatika mit unterschiedlichen Angriffspunkten im Zellstoffwechsel besser wirkt und weniger toxisch ist. So wird die Monotherapie zugunsten der Polychemotherapie fast aufgegeben (32, 35). Um toxische Wirkungen auf gesundes Proliferationsge-

webe zu vermindern, versucht man die hochdosierte Langzeittherapie durch die Stoßtherapie zu ersetzen (12). Ein intensiver Zytostatikastoß wird von therapiefreien Tagen gefolgt. Dieses Vorgehen gestaltet die Therapie wirksamer und zugleich erträglicher für die Patientin, deren physische und psychische Erholung sehr wertvoll ist. Während des zytostatikafreien Zeitintervalls erholt sich außerdem das Immunsystem. Tumorzerfallsprodukte werden abgebaut und ausgeschieden. Makrophagen beseitigen aktiv die Tumorzerfallsprodukte (45, 50).

Von den vorhergegangenen Überlegungen ausgehend testeten wir in vitro zwei aus der Monotherapie sowie Polychemotherapie des Ovarialkarzinoms bekannten Zytostatika, die erst im menschlichen Organismus ihre aktive Stufe erreichen und verhältnismäßig wenig aggressiv und immun-depressiv wirken. Ftorafur(R) ist ein Derivat des 5-Fluorouracil, doch weniger toxisch und besser verträglich. Die in vitro festgestellte schwächere Wirkung des Ftorafurs bestätigt sich nicht in vivo. Es zeigt sic , daß Endoxan(R) in der Kombination mit Ftorafur(R) in vitro eine sich potenzierende

Wirkung hat. Diese sich potenzierende Wirkung versuchen wir in der Klinik des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms zu nutzen.

Da wir in der Literatur kein Therapieschema für die Zytostatikakombination Endoxan(R)-Ftorafur(R) fanden, entwickelten wir ein eigenes Therapieschema.

Unser Therapiekonzept geht aus nachfolgenden Überlegungen hervor:
Das Ovarialkarzinom ist ein schnell wachsender, sich spät manifestierender Tumor, dessen Häufigkeitsmaximum zwischen 50 und 60 Jahren liegt. Der Allgemeinzustand der schon nicht mehr jungen Patientinnen im Stadium III und IV des Ovarialkarzinoms ist schlecht.Die Immunabwehr ist geschwächt. Eine so vorbelastete Patientin kann nicht dem Versuch einer schweren, um jeden Preis durchgeführten Totaloperation unterzogen werden. Vielmehr kommt es darauf an, den Allgemeinzustand der Patientinnen durch Eiweißzufuhr und Bluttransfusion zu verbessern und gleichzeitig mit einer Zytostatika-Stoßtherapie unter Verwendung von wenig toxischen Präparaten eine Teilremission oder Remission zu er-

langen. Um den zytotoxischen Effekt der Zytostatika möglicherweise zu verbessern, machten wir den Versuch, die Behandlung mit lokaler milder Überwärmung des Tumors zu kombinieren. Die Hyperthermie wurde vorwiegend bei Lokalisation des Tumors im kleinen Becken angewandt.

An Tierexperimenten wurde bewiesen, daß eine milde Hyperthermie die Mitoserate der Tumorzelle erhöht. Außerdem kommt es zu einer stärkeren Durchblutung des Tumors, was ein besseres Wirken der Zytostatika, durch bessere Substratzufuhr, vermuten läßt (15, 14, 44). Eine 12 Stunden nach milder Hyperthermie auftretende Synchronisationswelle in der S-Phase läßt eine weitere Verbesserung der Zytostatikawirkung vermuten (15).

In unserem Therapieschema wurden die Zytostatika so dosiert, daß das Hoch im Blutspiegel zum vermutlichen Zeitpunkt der Synchronisationswelle stattfindet; es also zur maximalen Nutzung des Zytostatikaeffektes kommt.

Zur Metastasenbildung durch Hyperthermie dürfte es theoretisch nicht kommen, da die Hyperthermie unter Zytostatikaapplikation stattfindet.

Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß wir durch milde lokale Hyperthermie des Tumors keine direkten zytotoxischen Effekt erzielen wollen, sondern nur eine bessere Wirkung der verabreichten Zytostatika, bedingt durch eine bessere Durchblutung des Tumors und durch eine Synchronisationswelle in der S-Phase. Die in Tabelle 7 dargestellten Vergleiche der Therapieeffekte mit und ohne Hyperthermie lassen - soweit es die kleinen Zahlen erlauben - auf einen positiven Therapieeinfluß der lokalen Überwärmung schließen. Es wurden keine negativen, die Patientinnen schädigenden Erfahrungen gemacht.

Nach Erlangen einer Remission, also nach Rückbildung des Tumors wird während einer second look Operation die Totaloperation angegangen. Nach der Operation wird die adjuvante Zytostatikatherapie weitergeführt, um Mikrometastasen am Wachstum zu hindern (56, 57). Auch kleinste, später festgestellte Tumorrezidive müssen operativ entfernt werden.

In unserem Patientengut befanden sich ca. 12% der ovarialkarzinomkranken Frauen mit einer Hysterektomie nach dem 42. Lebensjahr in der

Anamnese. Die Prozentsätze in der Literatur schwanken zwischen 4 und 12%. Es kommt die Frage auf, ob eine Gelegenheitsovarektomie anläßlich einer Hysterektomie am Platze ist. Die Mehrzahl der Autoren ist der Ansicht, daß man nach dem 50. Lebensjahr die Ovarien bei einer Hysterektomie mit entfernen sollte. Für jedes verhinderte Ovarialkarzinom müssen ca. 700 Adnexektomien durchgeführt werden (40).

Unser Therapieschema im fortgeschrittenen Stadium (Stadium III oder IV) sieht folgendermaßen aus:
Nach Wertung des Allgemeinzustandes durch Laborwerte und eventueller Wertung der Tumorgröße mit dem Computertomograph (CT) wird eine Aszitespunktion mit histologischer Untersuchung der Aszitesflüssigkeit durchgeführt. Wenn anhand des Punktats eine Diagnosestellung nicht möglich ist, wird die Patientin einer Probelaparotomie unterzogen. Während der Probelaparotomie werden leicht entfernbare Tumormassen entfernt. In technisch schwer durchführbaren Operationen entnehmen wir nur Gewebe zur histologischen Diagnosestellen. Wenn nötig wird der Allgemeinzustand vor Beginn der Therapie durch Albuminzu-

fuhr und Bluttransfusion verbessert. Vor Beginn der Zytostatikatherapie wird die Aszitesflüssigkeit punktiert, um mit der sich in der Bauchhöhle neu bildenden Flüssigkeit eine möglichst hohe Zytostatikakonzentration einzuschwemmen.

Die induzierende Stoßtherapie beginnen wir am 10. - 12. Tag nach der Probelaparotomie. Die Zytostatika werden unterlokaler Hyperthermie nach folgendem Schema gegeben:

1. und 2. Tag	8^{00}	Ftorafur(R) 800 mg (12-15mg/kg) langsam intravenös
	8^{20}	Lokale Hyperthermie mit Siretherm/ Pyrodor Stufe 6 über 25 Minuten
	8^{50}	Endoxan(R) 1,0 Gramm (15-20mg/kg) in 500,0 5%iger Glukose intravenös über 5 - 6 Stunden
	20^{00}	Ftorafur(R) 800 mg langsam intravenös
3. bis 6. Tag	8^{00}	Ftorafur(R) 800 mg langsam intravenös
	8^{20}	Lokale Hyperthermie mit Siretherm/ Pyrodor Stufe 6 über 25 Minuten
	20^{00}	Ftorafur(R) 800 mg langsam intravenös
7. Tag	wie Tag 1	
8. Tag	wie Tag 3	

Der zytostatikafreie Intervall beträgt 10 bis 14 Tage. Bei Blutbilddepression, d.h. einer Leukozytenzahl von 2 000 - 3 000 und einer Thrombozytenzahl von 50 000 bis 70 000, wird die Zytostatikadosis auf die Hälfte reduziert. Bei weiterem Sinken der Werte wird die Zytostatikatherapie abgebrochen bis zur Normalisierung des Blutbildes. Bei den von uns behandelten Patientinnen mußte einmal die Zytostatikadosis wegen Verschlechterung der Leukozytenzahl auf 2 000 halbiert werden.

Die kleine Zahl der bisher nach diesem Schema behandelten Patientinnen sowie die kurze Zeitspanne erlauben es noch nicht, weitgehende Schlüsse zu ziehen.

Jedoch war es möglich, mit der Kombination Endoxan$^{(R)}$-Ftorafur$^{(R)}$ eine Remission zu erlangen, und in dieser erzielten Remission 7 mal von 12 vorher nicht operabler Fälle, also in etwa 60% der Fälle, eine Totalexstirpation des Uterus mit weitgehender Sanierung des Tumors im kleinen Becken durchzuführen. PFLEIDERER erzielte mit der Zytostatikakombination Endoxan$^{(R)}$-5 FU einen Prozentsatz von 35 (34).

Im Vergleich mit den vor 1978 behandelten Patientinnen (Tab. 5, Abb. 9) ist ein deutlicher Rückgang der Sterberate, also eine Verlängerung der Überlebensrate unter Endoxan(R)-Ftorafur(R)-Therapie zu verzeichnen. Patientinnen mit sekundär durchgeführter Totaloperation haben einen besseren klinischen Verlauf und erreichen eine längere Überlebenszeit sowie bessere Lebensqualität, was mit Daten aus der Literatur übereinstimmt (34).

Diskutabel wäre das Problem der second look Operation. SMITH, DELGADO und RUTLEDGE zeigen anhand einer Statistik, daß der günstigste Zeitpunkt einer second look Operation nach 12 Zytostatikastößen - also nach ungefähr 9 Monaten nach Beginn der Zytostatikatherapie - liegt (Tab. 2) (48).

Wir versuchen möglichst sofort nach erlangter Remission die second look Operation durchzuführen, das ist innerhalb von 4 bis 6 Monaten nach Beginn der Zytostatikatherapie. Unserer Ansicht nach muß es möglichts schnell zur Entfernung des primär nicht operablen Tumors kommen, um ein besseres Wirken der Zytostatika zu ermöglichen.

Wir versuchen also, mit Endoxan(R)-Ftorafur(R)-Stoßtherapie, teilweise unter lokaler milder Hyperthermie, ein primär nicht oparables fortgeschrittenes Ovarialkarzinom wieder oparabel zu machen, es dann zu operieren und mit einer zytostatischen Erhaltungstherapie die Remission zu erhalten.

Die bisherigen klinischen Beobachtungen an den behandelten Patientinnen rechtfertigen unser von dem bisherigen Schema abweichendes Vorgehen. In einer prospektiven klinischen Langzeitstudie werden wir versuchen, die Therapieeffekte unseres Behandlungsverfahrens zu verfolgen und statistisch auszuwerten.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Ovarialkarzinom wird in 80% der Fälle in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und bietet somit schlechte Voraussetzungen für die Therapie.

Das Ovarialkarzinom wird nach sehr unterschiedlichen Schematas behandelt. Die Behandlung besteht im wesentlichen aus der Operation, der Strahlen- und Chemotherapie. Diese enzelnen Faktoren kommen in unterschiedlicher Reihenfolge und Dosierung zur Anwendung.

Die zytostatische Chemotherapie schreitet immer mehr in den Vordergrund der Behandlung. Es gibt keine Zytostatika, die selektiv auf die Tumorzellen wirken und das Immunabwehrsystem nicht schädigen. Ohne Mitwirken des Immunsystems ist keine Heilung des Ovarialkarzinoms vorstellbar. Das Problem der Zytostatikabehandlung besteht jedoch darin, mit möglichst wenig aggressiv wirkenden Zytostatika, also das Immunabwehrsystem erhaltenden, Therapieeffekte zu erzielen.

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, die wenig aggressive Zytostatikakombination Endoxan$^{(R)}$-Ftorafur$^{(R)}$ in der Klinik des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms zu nutzen. In der uns zur Verfügung stehenden Literatur fanden wir kein Therapieschema dieser Zytostatikakombination. Wir haben die Substanzen Cyklophosphamid (Endoxan$^{(R)}$) und 5-Fluor-1-(tetra-hydro-2 furyl) - uracil (Ftorafur$^{(R)}$) wegen ihrer biochemisch unterschiedlichen Angriffspunkte, differenter Toxizität und Eingreifen in verschiedene Zyklusphasen des Tumors gewählt. Beide Zytostatika wirken in Monotherapie auf das Adenokarzinom des Ovars und sind ausgesprochen gut verträglich.

Eine im ersten Teil dieser Arbeit durchgeführte experimentelle in vitro Studie an Leukämiezellen ergab eine Potenzierung der Wirkung dieser Zytostatikakombination, d.h. in der Kombination war der Effekt größer als eine Addition der Einzelwirkungen.

Im zweiten Teil dieser Arbeit versuchen wir,die in der in vitro Studie gewonnenen Erkenntnisse in der Klinik zu nutzen.

Da das Ovarialkarzinom mit seiner Tumormasse zunächst im kleinen Becken gelegen ist und die Ausbreitung im Stadium III in der Peritonealhöhle erfolgt, wurde der Versuch unternommen, durch lokal angewandte Hyperthermie den zytotoxischen Effekt der Zytostatikakombination im Tumor zu verstärken. Die erzielten Therapieeffekte lassen auf einen positiven Einfluß der Überwärmung schließen. Negative, die Patientin schädigende Effekte werden nicht beobachtet.

Unser Therapieschema des fortgeschrittenen nicht operablen Ovarialkarzinoms ist durch folgendes Vorgehen gekennzeichnet:
Während einer Laparotomie entfernen wir leicht entnehmbare Tumormassen. Darauf versuchen wir mit Endoxan$^{(R)}$-Ftorafur$^{(R)}$-Stößen, wenn möglich unter Anwendung von lokaler Hyperthermie, eine Remission zu erlangen. In 4 bis 6 Monaten nach Beginn der Zytostatikatherapie trat eine Remission ein, die in 60% der Fälle eine radikale Uterusexstirpation mit Ovarien und verbliebenem Tumorgewebe ermöglichte. Mit einer zytostatischen Erhaltungstherapie wird ca. 2 Jahre nachbehandelt.

Kommt es zu Rezidiven, muß eine Zytostatikatherapie mit aggressiv wirkenden Zytostatika eingeleitet werden. Wenn möglich soll ein operatives Entfernen der Rezidive angegangen werden.

Aus unseren Untersuchungen ergibt sich, daß der Therapieeffekt beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nicht mit der Aggressivität der verwendeten Zytostatika korreliert ist.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen eine prospektive Langzeitstudie der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach diesem Schema für gerechtfertigt erscheinen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALARCON,R.A., J.MEIENHOFER:
Bildung des zytotoxischen Aldehyds Acrolein beim Endoxan - Abbau in vitro.
Endosan Sammelref. 12. 1731

2. ALARCON,R.A., J.MEIENHOFER, E.ATHERTON:
Isophosphamid als neues Acrolein - produzierendes antineoplastisches Isomer von Cyclophosphamid.
Endoxan Sammelref. 13. 1926

3. v. ARDENNE,M.:
A New Physical Principle for Selective Local Hyperthermia of Tumor Tissues.
Cancer Therapy by Hyperthermia and Radation.
Urban und Schwarzenberg 96 (1978)

4. v.ARDENNE,M.:
Zur gegenwärtigen Stellung der Ganzkörper Extremhyperthermie als Element der Krebs-Mehrschritt-Therapie.
Z. Krebsforsch. 69 (1977) 341

5. BEARTH,G., W.KERN:
Klinische Erfahrungen mit einem neuen Dezimeterwellengerät.
Elektromed. 10 (1965) 1

6. BENVENUTO,J.A., K.LU, Ti Li LOO:
High - pressure liquid chromatographic analysis of ftorafur and its metabolites in biological fluids.
J. Chromatography 134 (1977) 219

7. BENDER,E., T.SCHRAMM:
Untersuchungen zur Thermosensibilität von Tumor- und Normalzellen in vitro.
Acta biol. med. germ. 17 (1966) 515

8. BLÄSIG,H., B.NATHER, L.BECK:
Die Chemotherapie des Ovarialkarzinoms
MD-GBK 8 (1975

9. BRUNTSCH,U., W.M.GALLMEIER:
Die Chemotherapie des Ovarialkarzinoms.
Strahlentherapie 153 (1977) 325

10. BROCK,N., H.-J.HAHORST:
Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Endoxan.
Endoxan Sammelref. 5. 562

11. CAFFIER,H., K.ROTTE:
Zusatz-Therapie gynäkologischer Karzinome
Med. Klinik 73 (1978_ 1268

12. CAVALLI,F., K.W.BRUNNER:
Neue Substanzen in der onkologischen Therapie.
Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 1+87

13. CONVERT,G., J.DUFOCER:
An Interstitial Device für Microwave Hyperthermia of Human Tumors.
Cancer Therapy by Hyperthermia and Radation.
Urban und Schwarzenberg 1978, 122

14. DIETZEL,F.:
Tumor und Temperatur.
Urban und Schwarzenberg 1975

15. DIETZEL,F.:
Therma-Radio-Therapie.
Urban und Schwarzenberg 1978

16. DIETZEL,F.: Hyperthermiebehandlung bösartiger Tumoren.
Möglichkeiten und Grenzen.
Therapiewoche 17 (1975) 2391

17. FISCHER,G.A.:
Nutritional and amethopterin- resistand characteristics of leukemic cloms.
Cances Res. 19 (1959) 372

18. FUJITA,H., K.KIMURA:
In Vivo Distribution and Metabolism of N.-(2-Tetrahydrofuryl)-5-Fluorouracil (FT-207)
Congress of Chemotherapy Athen 1973

19. FUJITA,H., M.SUGIYAMA, K.KIMURA:
Pharmacokinetics of Fturaful (FT 207 for Clinical Application
Chemotherapy 8 (1976)

20. GERHARTZ,H., D.ALGENSTAEDT, I.KESSEL:
Grundlagen zur Chemotherapie mit Endoxan.
Der Internist 6 (1960) 278

21. HAHN,G.M.:
Interactions of Drugs and Hyperthermie in Vitro and in Vivo.
Cancer Therapy by Hyperthermia and Radation.
Urban und Schwarzenberg 1978, 72

22. HILFRICH,H.-J.:
Erfahrungen mit längeren Dezimeterwellen in derGynäkologie.
Med. Klinik 60 (1965

23. HOHORST,H.J., A.ZIEMANN, N.BROCK:
Alkylierende Substanzen in Serum und Urin nach Injektion von Cyclophosphamid.
Endoxan Sammelref. 6. 718

24. Host Defense Stimulator
Anti-Tumor Str. Pyogenes Preparation OK-432 PICIBANIL.
Cassella AG Pharmaforschung 21

25. KEBBEL,W., W.KRAUSE , J.PÄTZOLD:
Energieverteilung in Fett-Muskel-Schichten bei Behandlung mit den bisher in der Therapie angewendeten Hochfrequenzverfahren.
Elektromed. 9. (1964) Nr. 3

26. KEPP,R.:
Klinik des Ovarialkarzinoms.
Arch. Gyn. 207 (1969) 271

27. KORTE,W., H.BREDEBACH:
Operation und hochdosierte zytostatische Behandlung (1,5g bis 5,0 g pro Stoß) beim Ovarialkarzinom.
Fortschr. der Med. 7 (1967) 299

28. KOGELNIK,H.D., E.PROKOSCH, K.H.KÄRCHER, W.BINDER:
Lokal Hyperthermia by Microwave Heating. Experimental Data in Pigs and Clinical Implications.Cancer Therapy by Hyperthermia and Radation.
Urban und Schwarzenberg 1978, 136

29. KOSTIC, Lg., O.DJORDJEVIC, G.BRKIC:
Effect of Hyperthermia and a Chemotherapeutic Agent on the Survivial of Isolated Mammalian Cells. Cancer Therapy by Hyperthermia and Radation.
Urban und Schwarzenberg 1978. 281

30 KRAFFT,W., et al,:
Über die Zweckmäßigkeit der Chemotherapie beim metastatischen Ovarialkarzinom.
Dtsch. Gesundh.-Wesen 32 (1977) 100

31. MATTERN,J., WAYSS,K., M.VOLM:
Cytostaticawirkungen auf Kurzzeit (^{3}H.Uridineinbau) und Gewebekulturen (Zellzahl) menschlicher Tumoren.
Arch. Gynäk. 216 (1974) 273

32. MELCHERT,F.:
Die zytostatische Behandlung fortgeschrittener gynäkologischer Carzinome.
Gynekologe 7 (1974) 195

33. PFLEIDERER,A.:
Die Problematik einer prophylaktischen Chemotherapie, einer Secound-Look-Operation und die Erhaltung der Remission bei der Therapie des Ovarialkarzinoms.
Geburtsh. Frauenheilk. 36 (1976) 132

34. PFLEIDERER,A.:
Medikamentöse Therapie des Ovarialkarzinoms.
Therapiewoche 3 (1979) 411

35. PIBER,M.S., et al.:
Mephalan Chemotherapy in Advanced Ovarian Carcinoma.
Obstet. Gynecol. 51 (1978) 352

36. PICKEL,H., M.LABOUSEN:
Die Chemotherapie maligner Ovarialtumoren.
Wiener Med. Wschr. 17 (1977) 539

37. POMP,H.:
Clinical Application of Hyperthermia in Gynecological Malignant Tumors.
Cancer Therapy by Hyperthermia and Radation.
Urban und Schwarzenberg 1978, 326

38. POSSINGER,K., R.HARTENSTEIN, H.EHRHART:
Resistenztestung von menschlichen Tumoren gegenüber Cytostatika.
Klin. Wschr. 54 (1976) 349

39. POTEL,J., N.BROCK:
Die Beeinflussung immunologischer Reaktionen durch kanzeratoxische Substanzen.
Endoxan Sammelref. 6. 727

40. ROEMER,V.M., E.NEESER, P.D.PETERS, H.E.WEHLE:
Ovarialtumoren nach Hysterektomie.
Gynäk. Rdsch. Suppl 1 (1979) 107

41. RULFFS,W., A.GANSSEN, E.MÜNKEMER, P.MAYER:
Thermographische Erfolgskontrolle von Dezimeterwellentherapie.
Physik. Med. 5 (1975) 195

42. SADEE,W., C.G.WONG:
Pharmacolinetics of 5-Fluorouracil Interrelationship with Biochemical Kinetics in Monitoring Therapy.
Clinical Pharmacokinetics 2 (1977) 437

43. SCHMIDT-MATTHIESEN,H.:
Versuche einer individualspezifischen, selektivmedikamentösen Therapie progressiver Tumoren.
Therapiewoche 27 (1977) 7970

44. SCHMIDT,K.L.:
Die Hyperthermie und Fiebertherapie im Tierexperiment - vergessene und neue Gesichtspunkte zu einer traditionellen Behandlungsmethode.
Zeitschr. f. Physik. Med. 1 (1975) 3

45. SENN,H.J.:
Zur Therapie des fortgeschrittenen, inoperablen Ovarialkarzinoms.
Therapeutische Umschau 30 (1973) 651

46. SMART,C.R., L.B.TOWNSEND, W.J.RUSKO, J.M.QUAGLIANA, M.L.WILSON, C.B.EDWARDS, S.J.MINNING:
Phase I Study of Ftorafur, an Analog of 5-FU.
Cancer 36 (1975) 103

47. SMITH, J.P., G.DELGADO, F.RUTLEDGA:
Second-Look Operation in Ovarian Carcinoma.
Cancer 38 (1976) 1438

48. STAHL,E.:
Therapierichtlinien für das Ovarialkarzinom.
Ther. d. Gegenw. 110 (1971) 313

49. SZMIGIELSKI,S., M.BIELECKI:
Hyperthermie a leczeniu nowotworow zlosliwych.
Post. Hig. Med. Dosw. 30 (1976) 459

50. SZMIGIELSKI,S., M.JANIAK:
Reaction of Cell Mediated Immunity to Local Hyperthermia of Tumors and Its Potentation by Immunstimulation - A Review.
Cancer Therapy by Hyperthermie and Radation.
Urban und Schwarzenberg 1978, 80

51. TRESKE,U.:
Kombinationstherapie bei soliden Tumoren mit neuen zytostatischen Analogsubstanzen.
86. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft f. innere Medizin, Hamburg 1976

52. VAHRSON,H.:
Die Triple-Drug-Stoßtherapie bei der kombinierten Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms.
Geburtsh. Frauenheilk. 33 (1973) 293

53. VAHRSON,H.:
Zytostatische Therapie gynäkologischer Karzinome.
Fortschr. d. Med. 9 (1974) 363, 38+

54. VOLM,M., M.KAUFMANN, K.WAYSS:
Gezielte Tumor- und Chemotherapie durch Onkobiogramme.
Dtsch. med. Wochenschr. 99 (1974) 38

55. VOLM,H., M.KAUFMANN, J.MATTERN, K.WAYSS:
Sensitivity Test of Tumors to Cytostatic Agents.
Z. Krebsforsch. 83 (1975) 85

56. VOLM,M., J.MATTERN:
Individuelle Chemotherapie solider Tumoren.
Med. Welt 27 (1976) 1171

57. WEBER,H., H.-D.BÖTTCHER:
Klinik und Therapie maligner Ovarialtumoren.
Notabene medici 4 (1978) 193

58. Wu, A.T., H.-J.SCHWANDT, C.FINN, W.SADEE
Determination of Ftorafur and 5-Fluorouracil Levels in Plasma and Urine.
Chem. Path. and Pharmac. 14 (1976) Nr. 1

59. WÜST,G.P., K.NORPOTH, U.WITTING, W.OBERWITTER:
Der in vitro-Effekt der Hyperthermie auf den Einbau von Nucleinsäurevorläufern in Tumoren und normalen Gewebe.
Z. Krebsforsch. 79 (1973) 193

60. YOUICHI Yabunchi et al.:
General Pharmacological Studies on N-(2-Tetrahydrofuryl)-5-Fluorouracil Ft 207, a New Anticancerous Agent.
Pharmacometrics 5 (1971)Nr. 4

Dem Referenten, Herrn Prof. Dr. med. K.-H.Mosler, danke ich herzlich für die Einladung zu einem Studienaufenthalt, für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die jederzeit freundliche und hilfreiche Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit im St. Josefs Hospital Wiesbaden.

Dem Direktor der Universitäts-Frauenklinik Würzburg, Herrn Prof. Dr. med. K.H.Wulf,danke ich ergebenst für die Übernahme des Korreferats.

Herrn Prof. Dr. Werner E.G.Müller, Johann Gutenberg-Universität Mainz, danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der in vitro-Versuche und die freundliche Beratung während der Erstellung des experimentellen Teils meiner Arbeit.

Herrn Priv-Doz. Dr. med. H. Caffier danke ich für die kritische Durchsicht des Manuskripts und wertvollen Hinweise.

L e b e n s l a u f

Am 17. Oktober 1934 wurde ich als Sohn des Carl Gillaschke und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Gatz, in Stolp in Pommern, jetzt Słupsk, geboren.
Im Jahre 1947 erhielt ich mit den Eltern die polnische Staatsangehörigkeit und legte 1954 die Reifeprüfung im Gymnasium in Stolp ab.
Im gleichen Jahr begann ich das Studium der Medizin an der Medizinischen Akademie in Danzig.
Die Approbation erhielt ich 1961 in Danzig.
Meine Facharztausbildung für Gynäkologie und Geburtshilfe fand in den Jahren 1964 - 1971 im Kreiskrankenhaus in Ortelsburg, Bezirk Allenstein statt.
Ab 1.5.1973 bin ich als Chefarzt der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des Bezirkskrankenhauses in Ostreka/Polen tätig.

Am 17. März 1962 heiratete ich die Zahnärztin Anna Merkiewicz. Aus dieser Ehe gingen zwei Kinder hervor.
Ab 1.1.79 Studienaufenthalt im St. Josef-Hospital Wiesbaden.

Würzburg, 13.6.1979

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80